

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von Nitrilen und Isonitrilen durch Dehydratisierungsreaktionen mit Propanphosphonsäureanhydriden

5

Nitrile und Isonitrile sind bedeutsame und äußerst vielseitig verwendbare Zwischenprodukte in der organischen Synthese. Beide Verbindungsklassen zeigen eine hohe Reaktivität der C,N-Mehrfachbindung, wodurch zahllose Heterocarbonyl-Reaktionen ermöglicht werden. Die Bedeutung in der modernen organischen Synthese wird nur durch Limitierungen der Zugänglichkeit dieser Verbindungsklassen eingeschränkt. Standardverfahren zur Herstellung von Nitrilen sind Dehydratisierungen von Carbonsäureamiden, wobei zahllose Reagenzien wie beispielsweise POCl_3 eingesetzt werden können. Isonitrile sind analog durch Dehydratisierung von Formamiden mit POCl_3 zugänglich und können beispielsweise in Ugi-Mehrkomponentenreaktionen Einsatz finden.

In der modernen organischen Synthese nimmt die Bedeutung chemo-, regio- und stereoselektiver Reagenzien explosionsartig zu. Will man beispielsweise in einem komplexen Molekül mit zahlreichen, teilweise nur geringe Reaktivitätsunterschiede aufweisenden funktionellen Gruppen eine bestimmte Säuregruppe in ein Amid überführen, ohne dabei andere Gruppen zu beeinflussen (z.B. Epimerisierung chiraler Funktionalitäten), können unselektive Methoden wie SOCl_2 keine Anwendung mehr finden. Ein hochselektives Reagenz zur äußerst selektiven Amidbindungsknüpfung, das selbst in Oligopeptiden ausgezeichnete Selektivitäten und Ausbeuten ohne Epimerisierung erbringt, ist Propanphosphonsäureanhydrid (T3P®). Dieses Reagenz ist in verschiedenen Lösungsmitteln kommerziell erhältlich und bequem einsetzbar. Die Performance dieses Reagenzes ist so hoch, dass das Problem der Knüpfung von Amid- und Peptidbindungen in komplexen Molekülen heute als gelöst betrachtet werden kann.

30

Eine vergleichbare Problemlösung für die Überführung von Carbonsäuren, Ammoniumsalzen von Carbonsäuren und Carbonsäureamide in die entsprechenden Nitrile und die Überführung von Formamiden in die

entsprechenden Isonitrile fehlte bisher. Die bekannten Reagenzien können zwar die gewünschten Transformationen bewerkstelligen, dabei werden aber oft andere Gruppierungen ebenfalls beeinflusst. In vielen Fällen werden durch die drastischen erforderlichen Bedingungen selbst entfernt stehende Stereozentren
5 epimerisiert.

Es wäre daher sehr wünschenswert, ein Verfahren zu haben, das Carbonsäuren, Ammoniumsalze von Carbonsäuren und Carbonsäureamide durch Dehydratisierung in die entsprechenden Nitrile sowie Formamide durch
10 Dehydratisierung in die entsprechenden Isonitrile überführen kann, dabei aber gleichzeitig sehr hohe Chemoselektivitäten aufweist, und zusätzlich in wirtschaftlich nutzbaren Verfahren einsetzbar ist. Die bekannten Reagenzien lösen dieses Problem nicht, wie an einigen Beispielen demonstriert werden soll: POCl_3 in Kombination mit Basen kann die genannten Reaktionen zwar bewerkstelligen,
15 allerdings reagiert fast jede mögliche funktionelle Gruppe ebenfalls mit diesem Reagenz. Mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) kann man ebenfalls die gewünschte Transformation in Nitrile durchführen, allerdings treten hierbei häufig partielle Epimerisierungen auf; schlimmer noch sind häufig aber die Eigenschaften des als Folgeprodukt gebildeten Dicyclohexylharnstoffs, der oft kaum oder nur durch
20 chromatographische Trennungen vom Produkt getrennt werden kann. Die Verwendung von wasserlöslichen DCC-Derivaten ist meist durch deren sehr hohen Preis und schwierige Zugänglichkeit nicht wirtschaftlich durchführbar.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass cyclische 2,4,6-substituierte
25 1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxide alle diese Probleme lösen und ein ideales und hochselektives Reagenz zur Überführung von Carbonsäuren, Ammoniumsalzen von Carbonsäuren und Carbonsäureamiden durch Dehydratisierung in die entsprechenden Nitrile sowie von Formamiden durch Dehydratisierung in die entsprechenden Isonitrile ist, wobei gleichzeitig die
30 gewünschte Epimerisierungsfreiheit und maximale Regio- und Stereoselektivität beobachtet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein hochselektives Verfahren zur Herstellung von a.) Nitrilen der Formel (II), sowie b.) Isonitrilen der Formel (III)



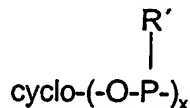
5

durch Umsetzung von

- a) Carbonsäureamiden (RCO-NH_2), Ammoniumsalzen von Carbonsäuren (RCOO-NH_4^+) oder Carbonsäuren in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumsalzen ($\text{RCOOH} + \text{NH}_3$, $\text{RCOOH} + \text{NH}_4^+$) oder
- 10 b) Formamiden (H-CO-NHR) oder Mischungen von Aminen mit Ameisensäure, mit cyclischen Phosphonsäureanhydriden unter Abspaltung von Wasser, bei einer Temperatur im Bereich von -30 bis $+120^\circ\text{C}$,
 -wobei R für einen beliebig substituierten, linearen oder verzweigten C_1 - C_8 -Alkylrest, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder einen Aryl- oder
 15 Heteroarylrest steht.

In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das cyclische Phosphonsäureanhydrid ein 2,4,6-substituiertes 1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid der Formel (I),

20



worin $x = 3, 4$ oder 5 ,

- und R' unabhängig voneinander für offenkettige oder verzweigte, gesättigte oder
 25 ungesättigte, geradkettige C_1 bis C_{16} -Alkylreste, insbesondere einen C_2 bis C_{12} -Alkylrest, oder cyclische C_3 bis C_{16} -Alkylreste oder für Aryl oder Heteroaryl steht. Besonders bevorzugt werden Phosphonsäureanhydride der Formel (I), in denen R' für einen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, insbesondere einen Ethyl-, Propyl- und/oder Butyl-Rest steht, ganz
 30 besonders bevorzugt Propanphosphonsäureanhydrid (T3P).

Die Dehydratisierung zu Nitrilen (II) und Isonitrilen (III) kann dabei im allgemeinen bei Temperaturen im Bereich von -30 bis $+120^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden, bevorzugt sind Temperaturen im Bereich von $+30$ bis $+70^{\circ}\text{C}$, wobei tiefere Temperaturen im allgemeinen mit höheren Selektivitäten korreliert sind. Die Reaktionsdauer ist
5 abhängig von der angewandten Temperatur und beträgt im allgemeinen 1 bis 12 Stunden, insbesondere 3 bis 6 Stunden.

Das cyclische Phosphonsäureanhydrid kann dem Reaktionsmedium entweder als Schmelze oder als flüssige Mischung gelöst in einem Lösungsmittel zugegeben
10 werden.

Geeignete Lösungsmittel sind dabei solche, die keine Nebenreaktionen mit dem Phosphonsäureanhydrid ergeben, dies sind alle aprotischen organischen Lösungsmittel, wie z.B. Ligroin, Butan, Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Dichlormethan, Chloroform,
15 Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Methylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat, Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Diethylether, Diisopropylether, tert-Butyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril oder Gemische aus diesen, besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Chloroform, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat,
20 Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Diisopropylether, tert-Butyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril oder Gemische aus diesen, ganz besonders bevorzugt werden Dichlormethan, Chloroform, Ethylacetat, Butylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, , tert-Butyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril oder Gemische aus diesen, insbesondere
25 bevorzugt sind THF, Ethylacetat oder Butylacetat.

Die Zugabe des Phosphonsäureanhydrids erfolgt mindestens stöchiometrisch in Bezug auf die Ausgangsverbindung, kann aber auch überstöchiometrisch sein, beispielsweise im Verhältnis 1:2.
30

Die Umsetzungen werden bevorzugt so durchgeführt, dass das entsprechende Amid oder Formamid in einem Lösungsmittel vorgelegt wird, dann auf die Reaktionstemperatur erwärmt und anschließend durch Zudosieren des

Phosphonsäureanhydrids als Schmelze oder Lösung in einem der vorstehend genannten Lösungsmittel dieses in das gewünschte Nitril oder Isonitril überführt wird.

- 5 Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt bevorzugt durch Hydrolyse und einfache Phasentrennung, da die Folgeprodukte der Phosphonsäureanhydride allgemein sehr gut wasserlöslich sind. Je nach Natur des zu isolierenden Produkts können dabei auch Nachextraktionen erforderlich sein. Das gebildete Phosphonsäureanhydrid-Folgeprodukt stört Folgereaktionen oft nicht, so dass
- 10 auch der direkte Einsatz der erhaltenen Reaktionslösungen oft sehr gute Ergebnisse bringt.
- Soll ein Amin in ein Isonitril überführt werden, so kann dies sehr elegant durch Reaktion desamins ($\text{H}-\text{CO}-\text{NHR}$) mit Ameisensäure und dem Phosphonsäureanhydrid geschehen, wobei zunächst das Formamid gebildet wird,
- 15 das abschließend zum Isonitril dehydratisiert wird. Es ist ebenfalls möglich, ein Amin nach Verfahren des Standes der Technik zunächst in Formamide zu überführen (z. B. mit Ameisensäureestern) und diese dann mit den cyclischen Phosphonsäureanhydriden zu Isonitrilen zu dehydratisieren.
- 20 Soll ein Ammoniumsalz einer Carbonsäure ($\text{RCOO}-\text{NH}_4^+$) in ein Nitril überführt werden, so kann dies durch einfaches Erwärmen mit dem Phosphonsäureanhydrid analog dem oben beschriebenen Verfahren durchgeführt werden. Hieraus ergibt sich auch ein sehr elegantes und ebenfalls äußerst selektives Verfahren zur direkten Überführung von Carbonsäuren in Nitrile dergestalt, dass man ein
- 25 beliebiges Ammoniumsalz, bevorzugt Ammoniumchlorid oder Ammoniumsulfat, zur Carbonsäure dazugibt und anschließend in Gegenwart einer Base mit einem Phosphonsäureanhydrid umsetzt.
- Geeignete Basen sind beispielsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Tripropylamin, Benzyldimethylamin, N,N-Dimethylanilin oder Pyridin.
- 30 Die Base wird üblicherweise in einem Verhältnis von 1 bis 2 Äquivalenten, vorzugsweise 1 bis 1,2 Äquivalenten, bezogen auf die Carbonsäure zugegeben.

Das Verfahren kann auch so durchgeführt werden, dass eine Lösung oder Suspension der umzuwandelnden Carbonsäure in Kohlenwasserstoffen oder Estern wie Ethyl- oder Butylacetat mit mindestens einem Äquivalent Ammoniakgas gesättigt und nachfolgend mit dem Phosphonsäureanhydrid behandelt wird.

5

Alle benannten Verfahrensweisen zeichnen sich durch sehr gute Ausbeuten (typisch 90-100 %, insbesondere > 95 %) bei gleichzeitiger Abwesenheit von Nebenreaktionen sowie von Epimerisierungen aus. Die Selektivitäten der erfindungsgemäßen Reaktion liegen im Bereich von 97-100 %, insbesondere 99-100 %.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden, ohne die Erfindung darauf zu beschränken:

Beispiel 1: Dehydratisierung von Benzamid zu Benzonitril

1 mol Benzamid wird in 150 mL Ethylacetat vorgelegt und auf 45°C erhitzt. 1,2 mol T3P-Lösung in Ethylacetat (50 % w/w) werden im Laufe einer Stunde zudosiert, anschließend wird weitere drei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dieser Zeit zeigte das Reaktions-GC einen Umsatz von 100 % an. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 180 mL Wasser zugeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde destilliert. Die isolierte Ausbeute dieser Reaktion betrug 96 %.

10

Beispiel 2: Dehydratisierung von N-Formyl-o-tolylamin zu o-Tolylisonitril

0,1 mol N-Formyl-o-tolylamin wird in 50 mL Ethylacetat vorgelegt und auf 55°C erhitzt. 0,12 mol T3P-Lösung in Ethylacetat (50 % w/w) werden im Laufe einer Stunde zudosiert, anschließend wird weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dieser Zeit zeigte das Reaktions-GC einen Umsatz von > 99 % an. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 25 mL Wasser zugeben und die Phasen getrennt. Nach Abkondensieren des Lösungsmittels verblieb das Isonitril in einer Ausbeute von 97 %, HPLC-Reinheit 98 % (a/a).

15
20**Beispiel 3: Dehydratisierung von Ammoniumbenzoat**

1 mol Ammoniumbenzoat wird in 180 mL Butylacetat vorgelegt und auf 45°C erhitzt. 1,2 mol T3P-Lösung in Butylacetat (50 % w/w) werden im Laufe einer Stunde zudosiert, anschließend wird weitere sechs Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dieser Zeit zeigte das Reaktions-GC einen Umsatz von > 99 % an. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 140 mL Wasser zugeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde destilliert. Die isolierte Ausbeute dieser Reaktion betrug 94 %.

25

Beispiel 4: Benzonitril aus Benzoessäure

1 mol Benzoessäure, 1,05 mol Ammoniumchlorid und 1,08 mol Triethylamin werden in 100 mL Ethylacetat suspendiert und auf 65°C erhitzt. 1,2 mol T3P-Lösung in Ethylacetat (50 % w/w) werden im Laufe einer Stunde zudosiert, anschließend wird weitere drei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dieser Zeit zeigte das Reaktions-GC einen Umsatz von 99,8 % an. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 150 mL Wasser zugeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde destilliert. Die isolierte Ausbeute dieser Reaktion betrug 94 %.

Beispiel 5: Dehydratisierung von N-Formyl-L-Phenylalanin-Methylester

1 mmol N-Formyl-L-Phenylalanin-Methylester wird in 10 mL Ethylacetat vorgelegt und auf 28°C erhitzt. 1,1 mmol T3P-Lösung in Ethylacetat (50 % w/w) werden im Laufe einer Stunde zudosiert, anschließend wird weitere drei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dieser Zeit zeigte das Reaktions-HPLC den kompletten Verbrauch des Edukts an. Nach Abkühlen auf 0°C wurden 5 mL Wasser zugeben und die Phasen getrennt. Nach vorsichtigem Abkondensieren des Lösungsmittels bei max. 30°C verblieb das gewünschte chirale Isonitril als farbloses Öl, Rohausbeute 99 %. Die Umsetzung des Isonitrils sollte alsbald geschehen, da ansonsten rasche Racemisierung eintritt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von a) Nitrilen der Formel (II) und b) Isonitrilen der Formel (III)

5

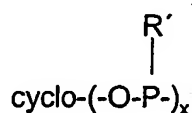


durch Umsetzung von

- a) Carbonsäureamiden (RCO-NH_2), Ammoniumsalzen von Carbonsäuren (RCOO-NH_4^+) oder Carbonsäuren in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumsalzen ($\text{RCOOH} + \text{NH}_3$, $\text{RCOOH} + \text{NH}_4^+$) oder
- b) Formamiden (H-CO-NHR) oder Mischungen von Aminen mit Ameisensäure, mit cyclischen Phosphonsäureanhydriden unter Abspaltung von Wasser, bei einer Temperatur im Bereich von -30 bis $+120^\circ\text{C}$,
- 15 wobei R für einen beliebig substituierten linearen oder verzweigten C_1 - C_8 -Alkylrest, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder einen Aryl- oder Heteroarylrest steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das cyclische Phosphonsäureanhydrid ein 2,4,6-substituiertes 1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid der Formel (I) ist,

20



worin $x = 3, 4$ oder 5 ist und

25 R' unabhängig voneinander für offenkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, geradkettige C_1 bis C_{16} -Alkylreste oder cyclische C_3 bis C_{16} -Alkylreste oder für Aryl oder Heteroaryl steht.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R' für einen

30 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl,

insbesondere einen Ethyl-, Propyl- und/oder Butyl-Rest steht.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das cyclische Phosphonsäureanhydrid Propanphosphonsäureanhydrid ist.

5

5. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das cyclische Phosphonsäureanhydrid entweder als Schmelze oder gelöst in einem Lösungsmittel der Amid- oder Formamid-enthaltenden Reaktionslösung zugegeben wird.

10

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das cyclische Phosphonsäureanhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:2 zugegeben wird.

15

7. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionslösung nach Zugabe des Phosphonsäureanhydrids auf die Reaktionstemperatur erhitzt wird.

20

8. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung von Nitrilen ein Ammoniumsalz mit einer Carbonsäure ($R\text{-COOH}$) in Gegenwart einer Base mit dem Phosphonsäureanhydrid umgesetzt wird.

25

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Triethylamin, Tripropylamin, Benzyldimethylamin, N,N-Dimethylanilin oder Pyridin eingesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C253/20 C07C253/22 C07C291/10 C07C255/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. MARCH: "Advanced Organic Chemistry, second edition" 1977, MCGRAW-HILL INTERNATIONAL BOOK COMPANY, AUCKLAND, XP002331027 page 953, line 1 - page 954, line 3	1-9
A	US 2 200 734 A (ARNOLD HERRICK R ET AL) 14 May 1940 (1940-05-14) the whole document	1-9
A	WISSMANN H ET AL: "NEUE PEPTIDSYNTHESE" ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE, vol. 92, no. 2, 1980, pages 129-130, XP000195949 ISSN: 0044-8249 the whole document	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2005

Date of mailing of the international search report

22/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2200734	A	14-05-1940	NONE